(19) Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer: **0 251 194**
A1

(12) EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: **87109110.4**

(22) Anmeldetag: **24.06.87**

(51) Int. Cl.4: **C07D 217/18** , C07D 491/056 , C07D 471/04 , C07D 495/04 , C07D 295/18 , A61K 31/47 , A61K 31/395

(30) Priorität: **26.06.86 DE 3621413**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung: **07.01.88 Patentblatt 88/01**

(84) Benannte Vertragsstaaten: **AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE**

(71) Anmelder: **BOEHRINGER INGELHEIM KG**
D-6507 Ingelheim am Rhein(DE)
(84) **AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE**

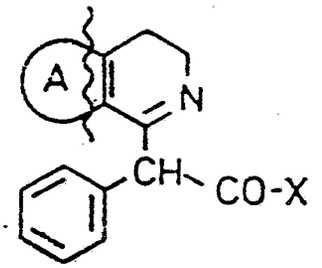
(71) Anmelder: **Boehringer Ingelheim International G.m.b.H**
D-6507 Ingelheim am Rhein(DE)
(84) **GB**

(72) Erfinder: **Lösel, Walter, Dr.**
Im Herzenacker 26
D-6535 Gau-Algesheim(DE)
Erfinder: **Schnorrenberg, Gerd, Dr.**
Ernst-Ludwig-Strasse 66a
D-6535 Gau-Algesheim(DE)
Erfinder: **Roos, Otto, Dr.**
Elsheimer Strasse 36
D-6501 Schwabenheim(DE)
Erfinder: **Arndts, Dietrich, Dr.**
Mühlstrasse 7
D-6531 Appenheim(DE)
Erfinder: **Streller, Ilse, Dr.**
Waldstrasse 16
D-6534 Stromberg(DE)
Erfinder: **Traunecker, Werner, Dr.**
Birkenweg 1
D-6538 Münster-Sarmsheim(DE)

(54) **Verwendung carbocyclisch und heterocyclisch anellierter Dihydropyridine zur Herstellung von cardioprotektiven Mitteln sowie neue heterocyclisch und carbocyclisch anellierte Dihydropyridine, Verfahren zu deren Herstellung und Zwischenstufen für deren Herstellung.**

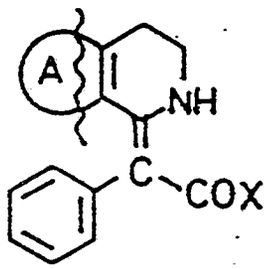
(57) Die Erfindung betrifft die Verwendung von carbocyclisch und heterocyclisch anellierten Dihydropyridinen der Formel

EP 0 251 194 A1

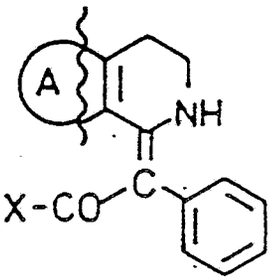


I

sowie deren tautomere Formen der Formel II

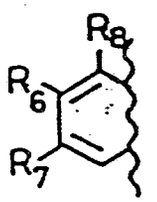


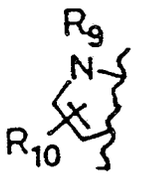
oder

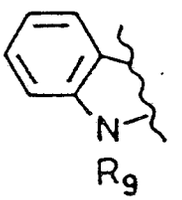


II' II''

worin A für die anellierten Ringsysteme







steht und X für OR_1, NHR_2 oder NR_3R_4, zur Herstellung von cardioprotektiven Mitteln.

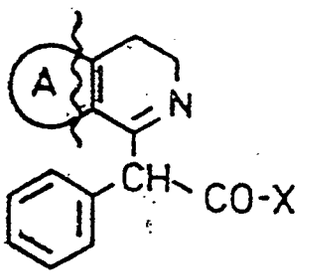
Außerdem betrifft die Erfindung neue Verbindungen der Formel I, Verfahren zu deren Herstellung und Zwischenprodukte zur Durchführung der Verfahren.

Verwendung carbocyclisch und heterocyclisch anellierter Dihydropyridine zur Herstellung von cardioprotektiven Mitteln sowie neue heterocyclisch und carbocyclisch anellierte Dihydropyridine, Verfahren zu deren Herstellung und Zwischenstufen für deren Herstellung

Aus der EP-A 37 934 sind Dihydroisochinoline der allgemeinen Formel Ia bekannt geworden. Die dort genannten Verbindungen sind cardioton wirksam und weisen eine kontraktilitätssteigernde und blutdruckbeeinflussende Wirkkomponente auf. Sie sind zur Verbesserung der Gewebsdurchblutung und der Gewebssauerstoffversorgung vorgeschlagen worden.

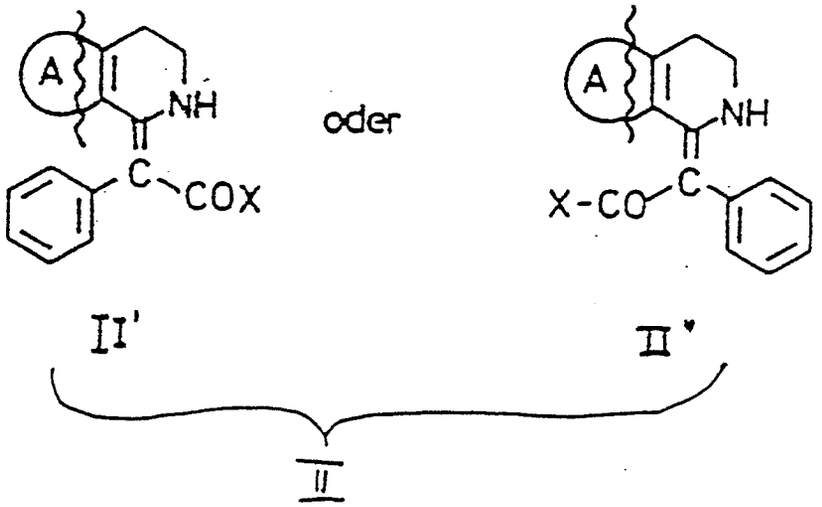
Es wurde nun überraschend gefunden, daß die durch die allgemeinen Formeln I und II beschriebenen Substanzen eine hervorragende cardioprotektive Wirkung besitzen und einen völlig neuen Typ Ca-antagonistischer Verbindungen verkörpern.

Die Erfindung betrifft somit die Verwendung von carbocyclisch und heterocyclisch anellierten Dihydropyridinen der Formel



I

sowie deren tautomere Formen der Formel II, wobei diese Bezeichnung zusammenfassend für die cis-und trans-Formen II' und II" steht:



in der X für OR_1; NHR_2; NR_3R_4
und
R_1 für Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl; C_1-C_4-Alkoxyalkyl
R_2 für Wasserstoff; C_3-C_6-Alkenyl; C_6-C_6-Alkinyl; C_3-C_6-Cycloalkyl; C_3-C_6-Cycloalkenyl; geradkettiges oder verzweigtes C_1-C_6-Alkyl, welches gewünschtenfalls ein-oder mehrfach mit den nachstehend genannten Substituenten der Gruppen a) bis c), die gleich oder verschieden sein können, substituiert ist:

a) Halogen; Cyano; Hydroxy; Mercapto; C_1-C_4-Alkoxy; C_1-C_4-Alkylthio; Amino; Mono-C_1-C_4-Alkylamino; Di-C_1-C_4-Alkylamino (wobei die Alkylradikale gleich oder verschieden sein können)

b) Phenyl; gewünschtenfalls ein-oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert durch die Gruppen Halogen, C_1-C_4-Alkoxy, Hydroxy, Mercapto, C_1-C_4-Alkylthio, C_1-C_4-Alkyl, Amino, Mono-C_1-C_4-Alkylamino, Di-C_1-C_4-Alkylamino (wobei die Alkylreste gleich oder verschieden sein können), C_2-C_3-Acylamino, C_2-C_3-Acyloxy sowie die vicinal an das Phenylsystem gebundene Gruppe $-O-(CH_2)_n-O$ (mit n = 1 oder 2)

c) ein 5-oder 6-gliedriger gesättigter oder ganz oder teilweise ungesättigter monocyclischer Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Gruppe N, O, S; sowie als bicylischer Heterocyclus Indol (wobei die zuvor genannten Heterocyclen ein-oder mehrfach durch C_1-C_4-Alkyl substituiert sein können, C_3-C_6-Cycloalkyl; C_5-oder C_6-Cycloalkenyl; C_2-C_3-Acyl; C_1-C_4-Alkylsulfonyl; oder Phenyl (welches seinerseits bis zu dreifach wie unter b) beschrieben substituiert sein kann). R_3 und R_4 unabhängig voneinander für C_1-C_4-Alkyl, welches gewünschtenfalls phenylsubstituiert sein kann, wobei der Phenylsubstituent seinerseits wie vorstehend unter b) substituiert sein kann.

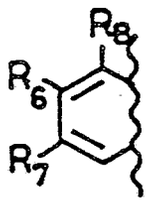
oder

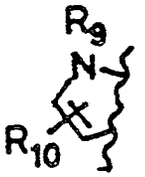
R_3 und R_4 zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind für einen ganz-oder teilweise gesättigten heterocyclischen 5-oder 6-Ring (der außerdem noch bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O, S enthalten kann) bilden, wobei der so erhaltene Heterocyclus durch C_1-C_4-Alkyl, Hydroxy, oder $(CH_2)_p$-R_5 (mit p = 0,1) substituiert sein kann

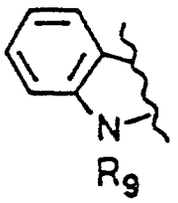
und

R_5 für ein Phenylradikal, welches gewünschtenfalls wie vorstehend unter b) substituiert ist, steht;

A steht für die anellierten Ringsysteme







in denen

R_8 für Wasserstoff; C_1-C_4-Alkyl; oder C_1-C_4-Alkoxy

R_6 und R_7 die gleich oder verschieden sein können für Wasserstoff; Hydroxy; C_1-C_4-Alkyl; C_1-C_4-Alkoxy; Amino; Methansulfonylamino

oder

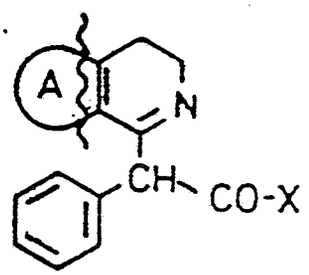
R_6 und R_7 gemeinsam für $-O-(CH_2)_n-O-$(mit n = 1,2)

R_9 für Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl

R_{10} für Wasserstoff; oder 2-Phenyl-2-ethoxycarbonylacetyl

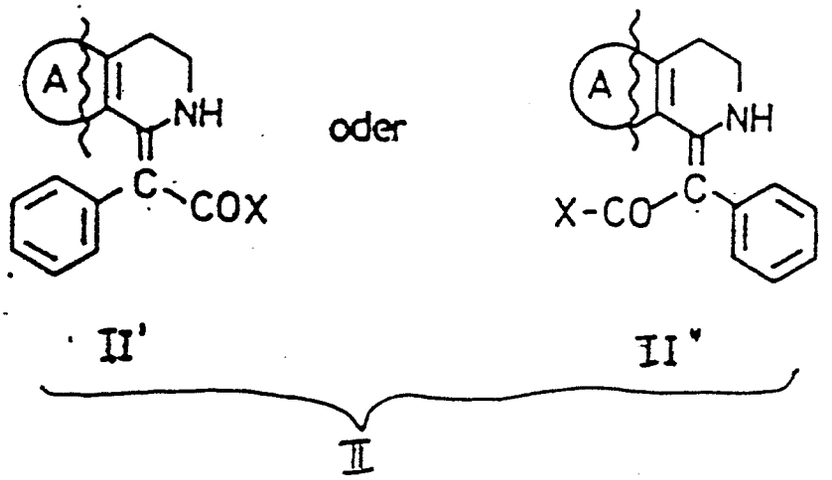
steht sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren, Basen oder Komplexbildnern zur Herstellung von Mitteln zur Cardioprotektion.

Bevorzugt ist die Verwendung von carbocyclisch und heterocyclisch anellierten Dihydropyridinen der Formel



I

sowie deren tautomere Formen der Formel



in der X für OR_1 NHR_2; NR_3R_4

R_1 für Methyl oder Ethyl

R_2 für Wasserstoff; geradkettiges oder verzweigtes unsubstituiertes C_1-C_5-Alkyl; Allyl; Propargyl; C_3-C_6-Cycloalkyl; 3-Chlorphenyl; 2-Methyl-3-chlorphenyl; oder C_1-C_3-Alkyl, welches einfach mit einem der in nachstehend genannten Substituenten der Gruppen d) bis f) substituiert ist;

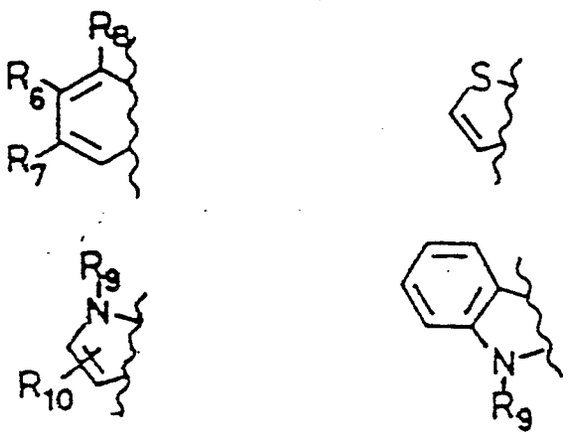
d) Cyano, Hydroxy, Methoxy, Dimethylamino

e) Phenyl, 3,4-Methylendioxyphenyl, 2,4-Dimethoxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 2-Methoxyphenyl, 3-Methoxy-4-hydroxyphenyl, 3,4,5-Trimethoxyphenyl, 3-Hydroxy-4-methoxyphenyl,

f) Morpholino, Pyridin-2-yl, Indol-3-yl, Furan-2-yl, Thiophen-2-yl, Pyridin-3-yl, Pyridin-4-yl R_3 und R_4 unabhängig voneinander für Methyl; Ethyl; 3-Cyanopropyl; Benzyl; oder 3,4,5-Trimethoxyphenethyl stehen oder

R_3 und R_4 zusammen mit dem Stickstoffatom an welches sie gebunden sind für Morpholin; Thiomorpholin; Pyrrolidin; Piperazin; 4-Methylpiperazin; 4-Benzylpiperazin; oder 4-(2-Methoxyphenyl)piperazin stehen; und

A für die anellierten Ringsysteme



in denen

R_8 für Wasserstoff; oder Methoxy

R_6 für Methoxy; Hydroxy; Wasserstoff; Amino; oder Methansulfonylamino

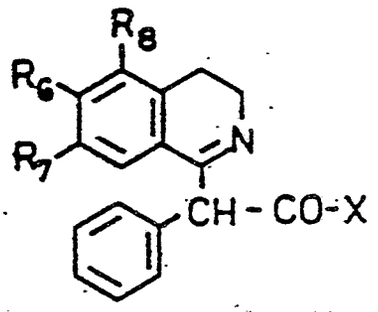
R_7 für Wasserstoff; Methoxy; oder Hydroxy;

R_9 für Methyl;

R_{10} für 2-Phenyl-2-ethoxycarbonylacetyl; oder Wasserstoff;

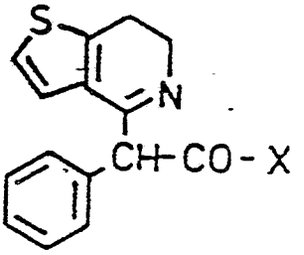
steht, sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren zur Cardioprotektion.

Die Erfindung betrifft somit Dihydroisochinoline der Formel



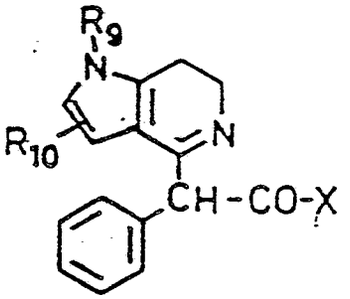
Ia

Dihydro-thieno[3,2-c]pyridine der Formel



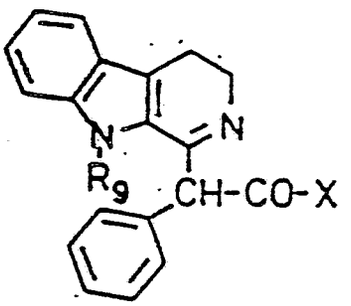
Ib

Dihydro-pyrollo[3,2-c]pyridine der Formel



Ic

und Dihydro-pyrido[3,4-b]indole der Formel



Id

sowie deren tautomere Formen IIa', IIb', IIc' und IId' und die dazu E/Z-isomeren Formen IIa", IIb", IIc" und IId".

Die Verbindungen der Formel Ia - Id sind chiral. Die Erfindung umfaßt auch die beiden R-und S-enantiomeren Formen der Verbindungen der Formel I bei denen die Bedeutung der Reste X, R_6, R_7, R_8, R_9 und R_{10} wie zuvor definiert ist.

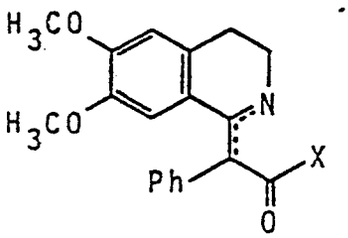
Die in den nachstehenden Tabellen 1 bis 11 aufgeführten Substanzen liegen jeweils bevorzugt in der tautomeren Form I oder II vor.

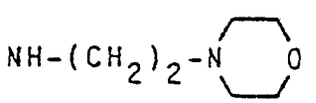
Die bevorzugte tautomere Form ist in der Spalte Struktur mit I bzw. II gekennzeichnet.

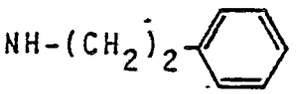
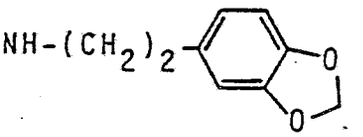
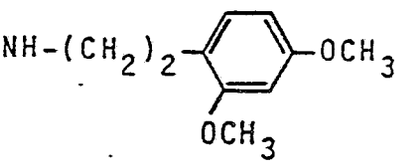
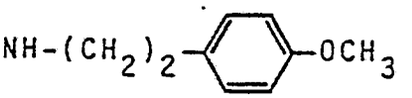
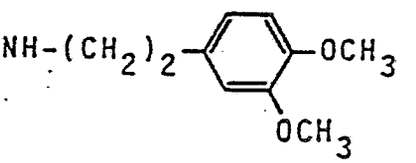
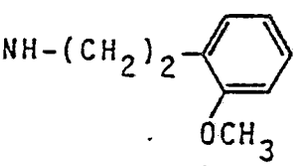
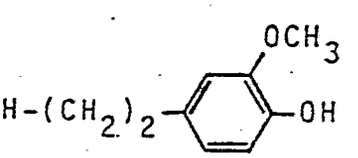
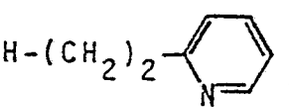
Namentlich zu nennen sind folgende Verbindungen der Formel I in der tautomeren Form I bzw. II.

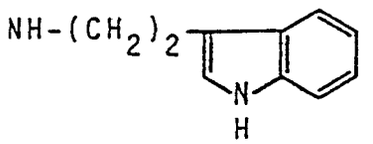
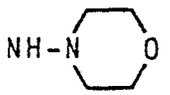
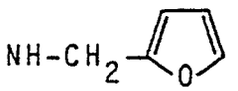
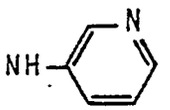
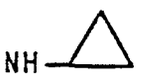
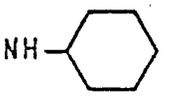
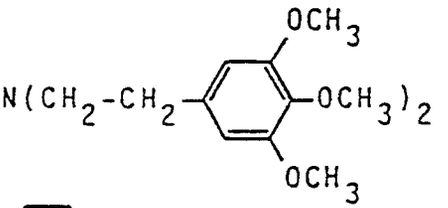
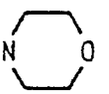
Tabelle 1

Strukturtyp:



Nr.	X	Struktur
1.	OCH_3	II
2.	OC_2H_5	II
3.	$NHCH_3$	I
4.	NHC_2H_5	I
5.	$NH-(CH_2)_2-CH_3$	I
6.	$NH-(CH_2)_3-CH_3$	I
7.	$NH-(CH_2)_4-CH_3$	I
8.	$NH-CH(CH_3)_2$	I
9.	$NH-CH_2-CH(CH_3)_2$	I
10.	$NH-(CH_2)_2-CH(CH_3)_2$	I
11.	$NH-C(CH_3)_3$	I
12.	$NH-CH(CH_3)-C_2H_5$	I
13.	$NH-CH_2-CH=CH_2$	I
14.	$NH-CH_2-C\equiv CH$	I
15.	$NH-(CH_2)_2-OH$	II
16.	$NH-CH_2-CH(OH)-CH_3$	I
17.	$NH-(CH_2)_2-OCH_3$	II
18.	$NH-(CH_2)_3-OCH_3$	II
19.	$NH-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	I
20.	$NH-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	II
21.		II

Nr.	X	Struktur
22.		I
23.		I
24.		I
25.		I
26.		II
27.		II
28.		I
29.		I

Nr.	X	Struktur
30.		II
31.		I
32.		II
33.		I
34.		I
35.		II
36.	$N(CH_3)_2$	I
37.	$N(C_2H_5)_2$	I
38.		I
39.		I

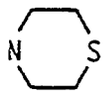
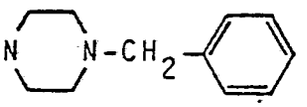
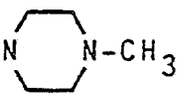
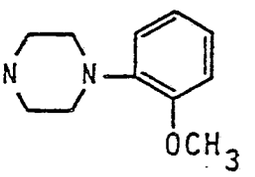
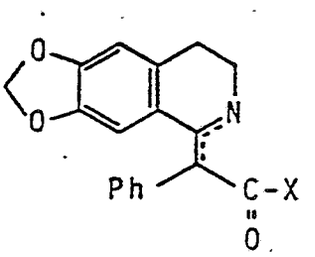
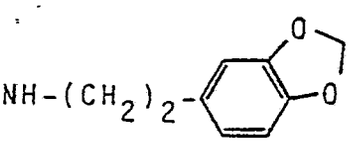
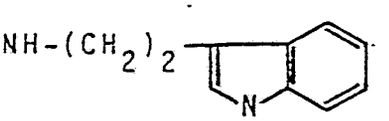
Nr.	X	Struktur
40		I
41.		I II
42.		II
43		I
44		I

Tabelle 2

Strukturtyp:



Nr.	X	Struktur
45.	OC_2H_5	II
46.		II
47.		II

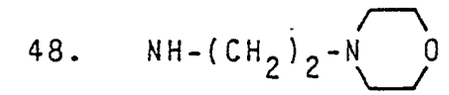
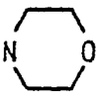
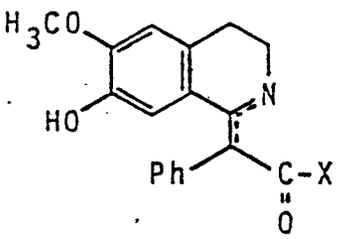
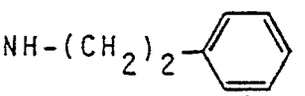
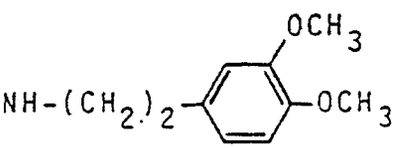
Nr.	X	Struktur
48.		II
49.		II
50.		I

Tabelle 3

Strukturtyp:



Nr.	X	Struktur
51.	OC_2H_5	I II
52.	$NH-(CH_2)_3-CH_3$	I
53.	$NH-(CH_2)_4-CH_3$	I
54.	$NH-CH(CH_3)_2$	I
55.	$NH-CH_2-CH(CH_3)_2$	I
56.	$NH-CH_2-CH=CH_2$	I
57.		I
58.		I

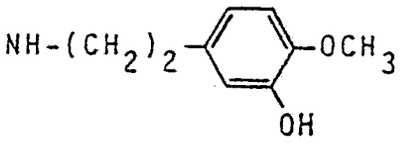
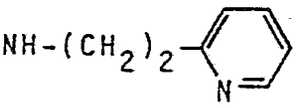
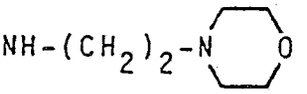
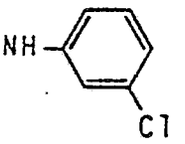
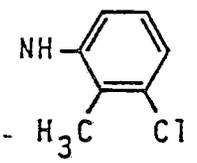
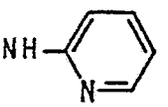
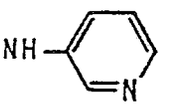
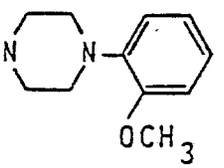
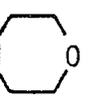
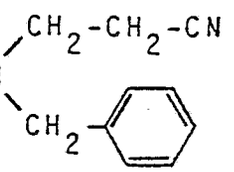
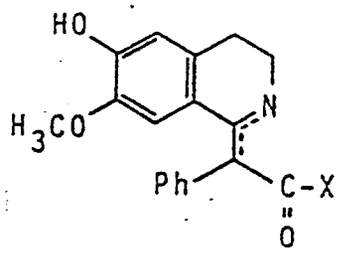
Nr.	X	Struktur
59.		I
60.		I
61.		I
62.		I
63.		I
64.		I
65.		I
66.		I
67.		I
68.		I

Tabelle 4

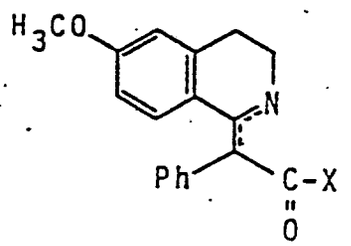
Strukturtyp:



Nr.	X	Struktur
69.	$N(C_2H_5)_2$	I

Tabelle 5

Strukturtyp:



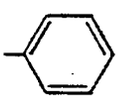
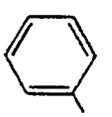
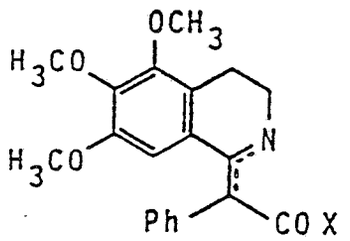
Nr.	X	Struktur
70.	$NHCH_3$	I
71.	NHC_2H_5	I
72.	$NH-CH_2$- 	I
73.	$NH(CH_2)_2$- 	I
74.	$N(CH_3)C_2H_5$	I

Tabelle 6

Strukturtyp:



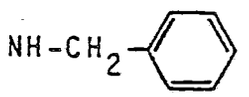
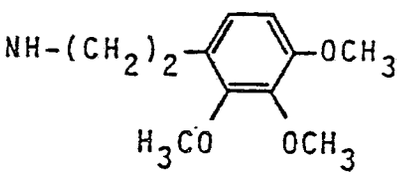
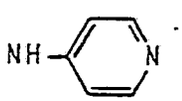
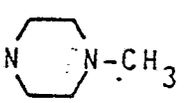
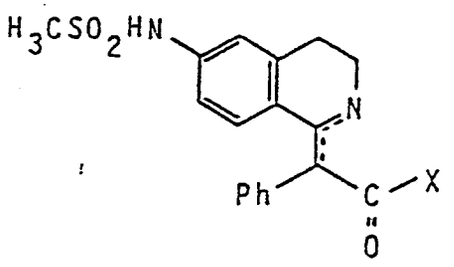
Nr.	X	Struktur
75.		I
76.		I
77.	$N(CH_3)C_2H_5$	I
78.		II
79.		I

Tabelle 7

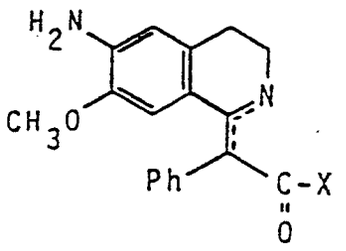
Strukturtyp:



Nr.	X	Struktur
80	OC_2H_5	II

Tabelle 8

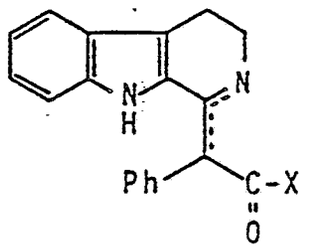
Strukturtyp:



Nr.	X	Struktur
81.	OC_2H_5	II

Tabelle 9

Strukturtyp:



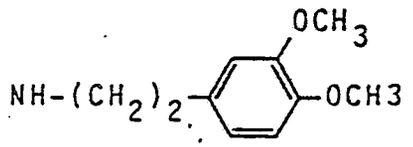
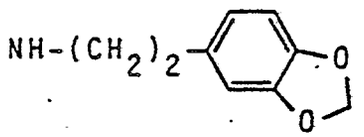
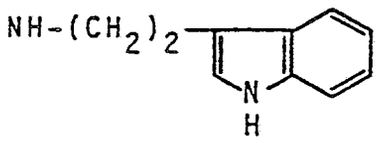
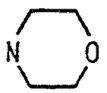
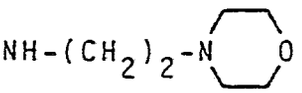
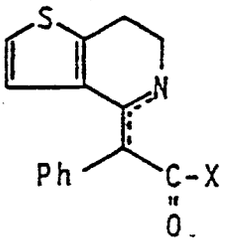
Nr.	X	Struktur
82.	OC_2H_5	I II
83.		II
84.		II
85.		I II
86.		I
87.	$NH-CH_2-CH(CH_3)_2$	II
88.	$NH-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	II
89.		II

Tabelle 10

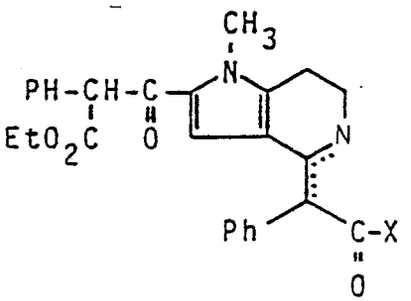
Strukturtyp:



Nr.	X	Struktur
90.	OC_2H_5	
91.	$NH-(CH_2)_2$-	II

Tabelle 11

Strukturtyp:



Nr.	X	Struktur
92.	OC_2H_5	II

In den im Text verwendeten Definitionen können die Reste und Gruppen jeweils gleich oder verschieden sein, d.h. wenn einer der zuvor genannten Substituenten in einem bestimmten Molekül mehrfach vorkommt, kann die jeweilige Bedeutung im Rahmen der Definitionsbreite frei gewählt werden.

Mit Alkyl sind C_1-C_6-Alkyl und C_1-C_4-Alkylradikale gemeint die ihrerseits substituiert sein können oder als Alkylradikale Bestandteil einer funktionellen Gruppe - wie Alkoxy oder Alkylthio -sind. Die Alkylradikale umfassen die Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-,iso-Propyl-, n-Butyl-, sek-Butyl-, iso-Butyl-, tert-Butylradikale sowie die verschiedenen isomeren Pentyl-und Hexylradikale, wie etwa das Isopentyl, das Neopentyl, das n-Pentyl und das n-Hexylradikal.

Die vorstehende Definition gilt somit auch wenn das Alkylradikal seinerseits substituiert und/oder selbst Bestandteil einer Alkoxyalkyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkoxy-, Alkylthio-, Alkylsulfonyl-, Monoalkylamino-, Alkylmethyl-, Alkylthiomethyl-, Dialkylaminogruppe ist oder das Alkylradikal als Substituent an ein aromatisches heterocyclisches oder carboxyclisches System gebunden ist.

Halogene sind Fluor, Chlor, Brom und Jod, vorzugsweise Fluor, Chlor und Brom und in zweiter Linie Jod.

C_3-C_6-Cycloalkyl sind Cyclopropan, Cyclobutan, Cyclopentan und Cyclohexan.

C_5-C_6-Cycloalkene sind z.B. Cyclopenten, Cyclohexen und Cyclohexadien.

Das C_2-und C_3-Acylradikal steht für das Acetyl und das Propionylradikal.

C_3-C_6-Alkine sind die isomeren Hexine, Pentine, Butine und Propine bevorzugt ist Propargyl

C_3-C_6-Alkene sind die isomeren Hexene, Pentene, Butene und Propene bevorzugt ist Allyl

Als ungesättigte Heterocyclen sind unter anderem zu nennen: Furan, Pyran, Pyrrol, Pyrazol, Imidazol, Pyridin, Pyrazin, Pyrimidin, Pyridazin, Thiophen, Thiazol, Oxazol, 1,2,4-Triazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, Indol.

Als 5-oder 6-gliedrige ganz oder teilweise gesättigte monocyclische Heterocyclen sind unter anderem zu nennen:

Imidazolidin Pyrazolidin, Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Morpholin, Thiomorpholin, Tetrahydrofuran, Tetrahydrothiophen, 1,4-Dioxin,Imidazolin, Pyrazolin, Pyrrolin, etc.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I bzw. II sind Basen und können auf übliche Weise mit anorganischen oder organischen Säuren sowie Salz-und Komplexbildnern in beliebige physiologisch unbedenkliche Addukte (Salze) überführt werden.

Zur Salzbildung geeignete Säuren sind beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Fluorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Capronsäure, Valeriansäure, Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Apfelsäure, Benzoesäure, p-Hydroxybenzoesäure, Phthalsäure, Zimtsäure, Salicylsäure, Ascorbinsäure, Methansulfonsäure und dergleichen.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß Verbindungen der Formel I bzw. II cardioprotektiv wirksam sind.

Die cadioprotektive Wirkung wird auf folgende Weise bestimmt:

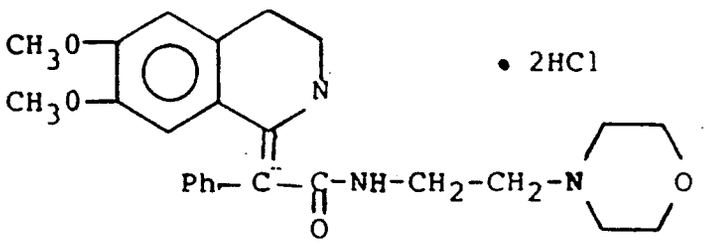
Bekanntlich ist der myocardiale Ca^{+2} -Gehalt ein Maß für die hypoxische bzw. die durch toxische Catecholamindosen hervorgerufene Herzschädigung (Higgins et al., Mol. Cell. Cardiol. 10: 427 - 438, 1984; Nakanishi et al., Am. J. Physiol. 242: 437 - 449, 1982; Fleckenstein, A., Vorträge der Erlanger Physiol. Tagung 1970, Ed. Keidel, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1971). Umgekehrt ist die Inhibition der hypoxischen oder Isoprenalin-bedingten mycardialen Calciumaufnahme ein Maß für die cardioprotektive Effektivität von Calciumantagonisten (Fleckenstein s.o.), von Calmodulininhibitoren (Higgins) und anderen Pharmaka, z.B. Betaadrenolytika (Arndts, Arzneimittelforschung 25: 1279 -1284, 1975).

Die cardioprotektive Wirkung wurde an wachen Ratten nach subcutaner oder peroraler Wirkstoffgabe anhand der von Arndts (s.o.) beschriebenen Methode festgestellt, und die Wirkungsstärke der Testsubtanzen als H_{50}-Wert angegeben; dieser Wert entspricht der Dosis, die die durch eine Gabe von 30 (mg/kg; s.c.) Isoprenalin bedingte myocardiale Radio-Calciumaufnahme zu 50 % hemmt.

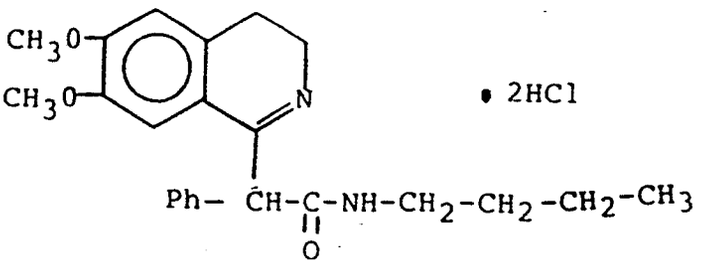
Hier erwiesen sich die untersuchten neuen Verbindungen als wirksam.

Testergebnisse für folgende Verbindungen werden angegeben:

Verbindung A



Verbindung B



Verbindung (perorale Verabreichung)	H_{50}-Wert
A	0.73
B	0.50

Die Untersuchungen am isolierten Langendorff-Herzen wurden nach O. Langendorff, Pflügers Arch. 61, 291 (1895) mit kleinen Abwandlungen ausgeführt:

Isoliertes Rattenherz, retrograde Perfusion über die Aorta. Elektrische Stimulation (300 Impulse/min, Impulsdauer 1msec). Messung des linksventrikulär entwickelten Druckes mit flüssigkeitsgefülltem Latex-Ballon. Nach 20 min Aequilibrierung Auslösen eines Sauerstoff-Mangelzustandes mit 100-fach vermindertem Fluß durch Drosselung des Perfusionsflusses für 60 min, Rückkehr zu normalem Fluß bewirkt starken Anstieg der Grundspannung, unter Kontrollbedingungen setzt die Herztätigkeit nach 6 - 7 min unregelmäßig wieder ein, nach 15 - 18 min rascher Übergang zu regelmäßigen Kontraktionen. Cardioprotektiv wirksame Verbindungen verkürzen die Zeit bis zum Einsetzen regelmäßiger Kontraktionen. Infusion der Testsubstanz (gelöst in unbegastem Perfusionsmedium) während des O_2-Mangelzustandes herznah in das Perfusionssystem.

Die getesteten Verbindungen ergaben bei Anwendung in der unten angegebenen Konzentration eine signifikante Reduktion der Zeit bis zum Einsetzen regelmäßiger Kontraktionen.

Verbindung	Konzentration
B (siehe oben)	13,3 ug/ml

In vitro-Untersuchungen an der glatten Muskulatur (Aortenstreifen; C. van Breemen, P. Aarenson, R. Lautzen heiser, K. Meisheri, Chest 78: 157S - 165S (1980); R. Casteels und G. Droogman, J. Physio. 317: 263 - 279 (1981)) haben ergeben, daß es sich bei den erfindungsgemäßen Substanzen um Calciumantagonisten mit einem neuen Wirkungsmechanismus handelt.

Aufgrund dieser Befunde sind Verbindungen der allgemeinen Formel I bzw. II und deren Salze mit Säuren, Basen ode Komplexbildnern wertvolle Wirkstoffe in Arzneimitteln mit cadioprotekiver Wirkung und können unter anderem zur Behandlung von Herzinfakten, und bei ischämischen Herzkrankheiten in der Prophylaxe und in der Therapie Anwendung finden.

Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, Säfte, Emulsionen, Aerosole oder dispersible Pulver. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxypolymethylen, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageehüllen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

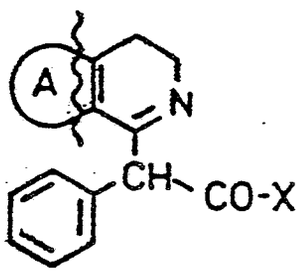
Injektionslösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Ethylendiamintetraessigsäure, hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen abgefüllt.

Die eine oder mehrere Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyethylenglykol bzw. dessen Derivaten herstellen.

Die Verbindungen der Formel Ib, Ic und Id sowie deren tautomere Formen IIb', IIb", IIc', IIc", IId' und IId" sind neu. Zahlreiche Verbindungen der Formel Ia, sowie deren tautomere Formen Ia' und Ia" (wie etwa diejenigen, bei denen X = OR_1) sind ebenfalls neu.

Die Erfindung betrifft somit auch die neuen Verbindungen der Formel



I

in der A und X wie zuvor definiert sind, mit der Maßgabe, daß Verbindungen der Formel Ia nicht mit umfaßt sind, wenn

R_6 und R_7 für OCH_3, R_8 für Wasserstoff und

i) R_2 für Indol-3-ylethyl; Morpholin; Pyridin-3-yl; 2-Methyl-4-methoxyphenethyl; 4-Methoxyphenethyl; Phenethyl; Cyclohexyl; 3,4-Methylendioxyphenyl; n-Propyl; n-Butyl; Allyl; Propargyl; Methyl; Ethyl; 2-Hydroxyethyl; 2-Methoxyethyl; 3-Methoxypropyl; 2-Methylpropyl; 3-Dimethylaminopropyl; 2-Methoxyphenethyl; 3,4-Dimethoxyphenethyl; 2-(Morpholin-4-yl)-ethyl; Furan-3-ylmethyl; Cyclopropyl; Isopropyl; tert-Butyl; n-Pentyl; 1-Methylpropyl; 3-Methylbutyl; 2-Hydroxypropyl; 2-Dimethylamincethyl; 2-(Pyridin-2-yl)ethyl; 2,4-Dimethoxyphenethyl steht;

oder

ii) R_3 und R_4 zusammen mit dem Stickstoffatom an welches sie gebunden sind für Diethylamino; Dimethylamino; Pyrrolidin; 4-Methylpiperazin; 4-Benzylpiperazin; Thiomorpholin; 4-(2-Methoxyphenyl)-piperazin oder Di-(3,4,5-Trimethoxyphenethyl)-amino; stehen;

oder

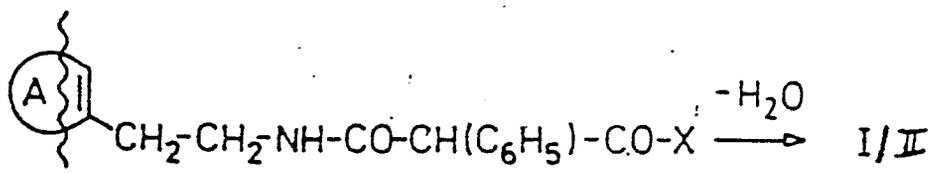
wenn R_6 für Methoxy und R_7 für OH und R_8 für Wasserstoff steht und

i) R_2 für Pyridin-3-yl; Phenethyl; n-Butyl; Allyl; 2-Methylpropyl; 2-(4-Morpholinyl)ethyl; 2-(2-Pyridinyl)-ethyl; 3-Chlorphenyl; 4-Hydroxy-3-methoxyphenethyl; Isopropyl; n-Pentyl; 3-Chlor-2-methylphenyl; oder Pyridin-2-yl steht

oder
ii) R_3 und R_4 zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind für Morpholin; oder N-Benzyl-N-2-cyanoethyl stehen
oder
wenn R_6 für Hydroxy, R_7für Methoxy und R_8 für Wasserstoff steht
i) R_3 und R_4 für Ethyl stehen
oder
wenn R_6, R_7 und R_8 für Methoxy stehen
i) R_2 für Benzyl; 2,3,4-Trimethoxyphenethyl; oder Pyridinyl-4 steht
oder
ii) R_8 und R_4 gemeinsam mit dem Stickstoffatom an welche sie gebunden sind für Methylethylamin steht
oder
wenn R_6 und R_7 gemeinsam für -O-CH_2-O-und R_8 für H steht
i) R_2 für 2-(Morpholin-4-yl)ethyl; 2-(3-Isochinolinyl)ethyl; oder 2-(3,4-Methylendioxyphenyl)ethyl steht
ii) R_3 und R_4 zusammen mit dem Stickstoffatom , an welches sie gebunden sind für Morpholin; oder Pyrrolidin stehen
oder
wenn R_6 für Methoxy, R_7 und R_8 für H steht
i) R_2 für Benzyl; 3-Methoxy-phenethyl; Methyl, oder Ethyl steht
oder
ii) R_3 für Methyl und R_4 für Ethyl stehen.

Die Verbindungen der Formel I bzw. II können hergestellt werden

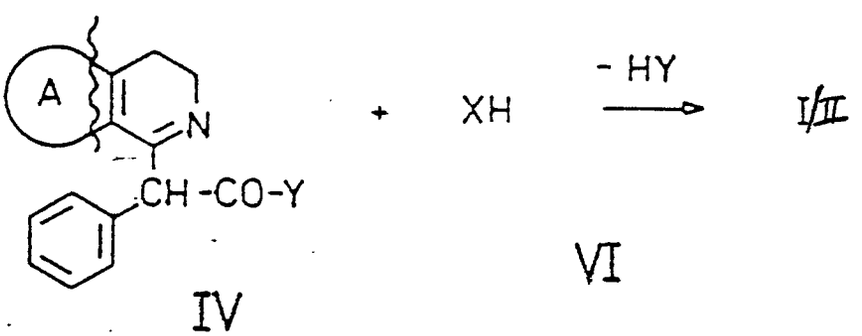
a) analog zu dem aus der EP-A 00 37 934 bekannten Verfahren durch Cyclisierung eines Phenylmalonsäurediamids der allgemeinen Formel III in der A und X wie zuvor definiert ist



III

in Gegenwart eines Kondensationsmittels
oder

b) ausgehend von Carbonsäuren oder Carbonsäurehalogeniden der Formel IV, in der A wie zuvor definiert ist und Y für OH oder Halogen steht, durch Umsetzung mit Alkoholen bzw. Aminen der allgemeinen Formel VI, in der X wie zuvor definiert ist



IV VI

in Gegenwart eines geeigneten Kondensationsmittels

Als Kondensationsmittel für das erfindungsgemäße Verfahren a) eignen sich zahlreiche Lewissäuren, wie z.B. Phosphoroxichlorid, Bortrifluorid, Zinntetrachlorid oder Titantetrachlorid, aber auch starke Mineralsäuren wie Schwefelsäure, Fluorsulfonsäuren, Fluorwasserstoffsäure oder Polyphosphorsäure. Sie werden gewöhnlich im Überschuß eingesetzt. Bevorzugt wird Phosphoroxichlorid.

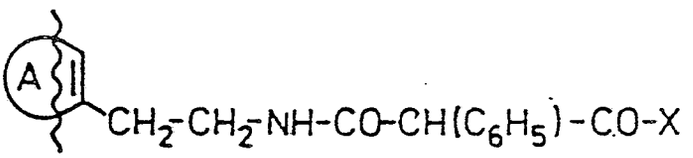
Die Cyclisierungsreaktion kann in Gegenwart oder in Abwesenheit eines Lösungsmittels durchgeführt werden. Geeignet sind alle inerten Lösungsmittel, soweit sie eine ausreichende Löslichkeit für die Reaktionspartner besitzen und einen ausreichend hohen Siedepunkt aufweisen. Beispiele sind Benzol, Alkylbenzole, Chlorbenzole, Dekalin, Chloroform, Methylenchlorid, Acetonitril und dergl. Eine Variante des Verfahrens besteht darin, das Kondensationsmittel, beispielsweise Phosphoroxichlorid, selbst als Lösungsmittel zu verwenden.

Bezüglich der Reaktionstemperatur bestehen keine speziellen Bedingungen. Die erfindungsgemäße Umsetzung kann innerhalb eines großen Temperaturbereiches, vorzugsweise unter Erwärmen oder Erhitzen bis etwa zum Siedepunkt des Lösungsmittels durchgeführt werden.

Die Veresterungs-bzw. Amidierungsreaktion b) kann prinzipiell unter den gleichen Bedingungen wie Reaktion a) durchgeführt werden. Als Kondensationsmittel sind zusätzlich Carbodiimide - wie Cyclohexylcarbodiimid - oder Carbonyldiimidazol zu nennen.

Die als Ausgangsverbindungen für beide Verfahren dienende Phenylmalonsäuren und die Dihydropyridinylessigsäuren der Formel IV sind ebenfalls neue Verbindungen und stellen wertvolle Zwischenstufen für die Synthese der Endprodukte I bzw. II dar.

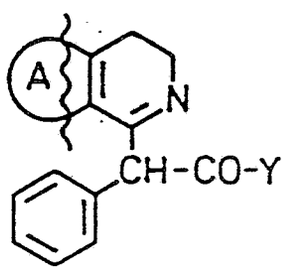
Die Erfindung betrifft somit auch Phenylmalonsäuren der Formel



III

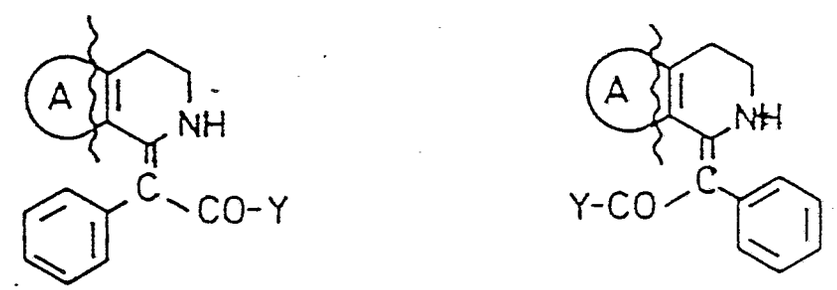
in der A und X wie zuvor definiert sind mit der Maßgabe, daß die Kombination $R_6 = R_7 = OCH_3$, $R_8 = H$, X = NH-CH_2CH_3, N(CH_2CH_3)$_2$ und $R_6 = OCH_3$, $R_7 = R_8 = H$, X = N(CH_3)$_2$ nicht mit umfaßt ist.

Des weiteren betrifft die Erfindung Dihydropyridinylessigsäuren der Formel



IV

sowie die dazu tautomeren Formen



V' V''

V

in der Y für OH oder Halogen, vorzugsweise für Fluor, Chlor oder Brom steht und A wie zuvor definiert ist.

Die Phenylmalonsäuren der Formel III können analog zu den aus der EP-A 00 37 934 bekannten Verfahren hergestellt werden.

Dihydropyridinylessigsäuren der Formel IV bzw. V können analog zu dem allgemeinen Verfahren a) durch Cyclisierung entsprechend substituierter Phenylmalonsäuren hergestellt werden.

Beispiel 1

1-[Benzyl-alpha(4-methyl-piperazin-1-yl-carbonyl]-3,4-dihydro-5,6,7-trimethoxy-isochinolin-Hydrochlorid.

37,8 g alpha-(4-Methylpiperazin-1-yl-carbonyl)-phenylessigsäure-2-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethyl]amid werden in 120 ml Acetonitril gelöst und mit 18 ml Phosphoroxychlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird ca. 2 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Danach wird eingeengt, der Rückstand in 200 ml Methylenchlorid aufgenommen und durch Einrühren in eine Eiswasser-Pottasche-Lösung alkalisch gestellt. Nach der üblichen Aufarbeitung - ausschütteln mit Methylenchlorid, trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4, abziehen des Lösungsmittels etc. wird über eine Kieselgelsäule (CH_2Cl_2/MeOH = 100/1 bis 100/2 gereinigt. Man isoliert die freie Base der Titelverbindung.

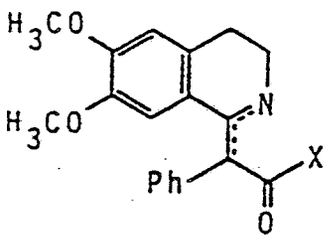
Zur Darstellung des Hydrochlorids wird die Base in möglichst wenig Äthanol gelöst und mit äthanolischer Salzsäure versetzt. Das Hydrochlorid wird durch tropfenweisen Zusatz von abs. Äther und Petroläther 40 : 80° (1:1) zur Kristallisation gebracht.

Man isoliert 16,5 g der Titelverbindung als Kristalle vom Schmp. 233°.

Analog darstellbar sind die nachstehend genannten Verbindungen:

Tabelle 1

Strukturtyp:



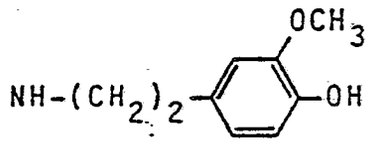
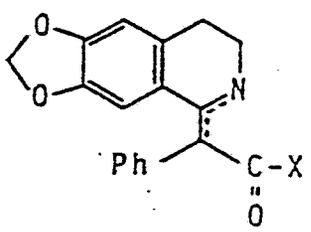
Nr.	X	Struktur	Salzform	Fp (°C)
1.	OCH_3	II	Base	86 - 89
2.	OC_2H_5	II	Base	177
28.		I	Base	178

Tabelle 2

Strukturtyp:

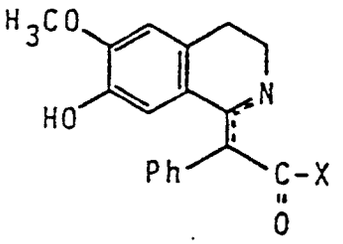


Nr.	X	Struktur	Salzform	Fp (°C)
45.	OC_2H_5	II	Base	104 - 106

55

Tabelle 3

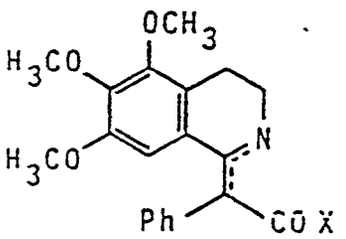
Strukturtyp:



Nr.	X	Struktur	Salzform	Fp (°C)
51.	OC_2H_5	I	Base	212 - 214
		II	Base	208 - 211

Tabelle 6

Strukturtyp:



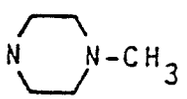
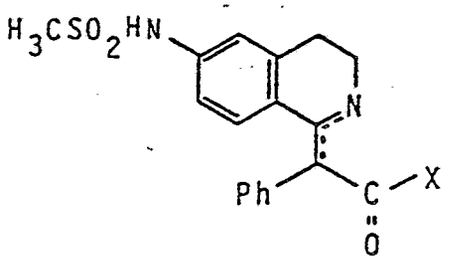
Nr.	X	Struktur	Salzform	Fp (°C)
79.		I	HCl	233

Tabelle 7

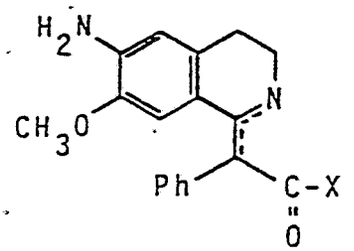
Strukturtyp:



Nr.	X	Struktur	Salzform	Fp (°C)
80	OC_2H_5	II	Base	198

Tabelle 8

Strukturtyp:

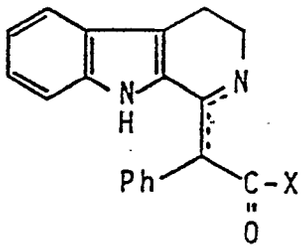


Nr.	X	Struktur	Salzform	Fp (°C)
81.	OC_2H_5	II	HCl	183

55

Tabelle 9

Strukturtyp:



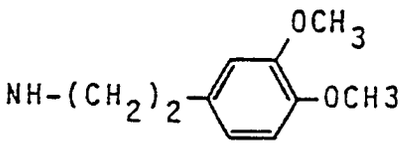
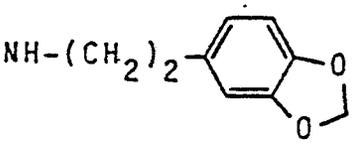
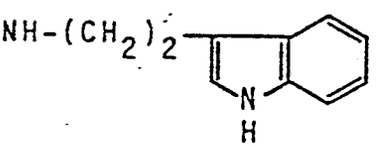
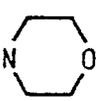
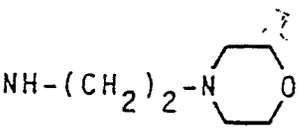
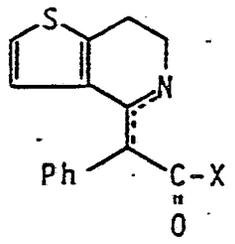
Nr.	X	Struktur	Salzform	Fp (°C)
82.	OC_2H_5	I II	HCl BS	280 159 - 160
83.		II	BS	64 - 70
84.		II	BS	156 - 160
85.		I II	BS BS	260 - 263 186 - 188
86.		I	BS	133 - 135
87.	$NH-CH_2-CH(CH_3)_2$	II	BS	93 - 102
88.	$NH-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	II	BS	204
89.		II	BS	140 - 143

Tabelle 10

Strukturtyp:



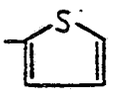
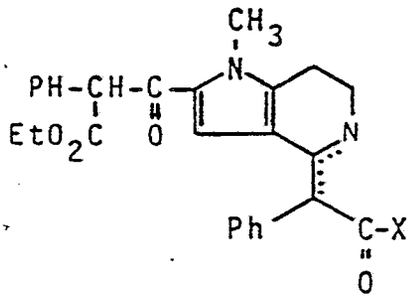
Nr.	X	Struktur	Salzform	Fp (°C)
90.	OC_2H_5			
91.	$NH-(CH_2)_2$- 	II	BS	1042

Tabelle 11

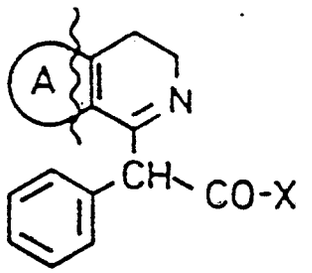
Strukturtyp:



Nr.	X	Struktur	Salzform	Fp (°C)
92.	OC_2H_5	II	BS	155 - 156

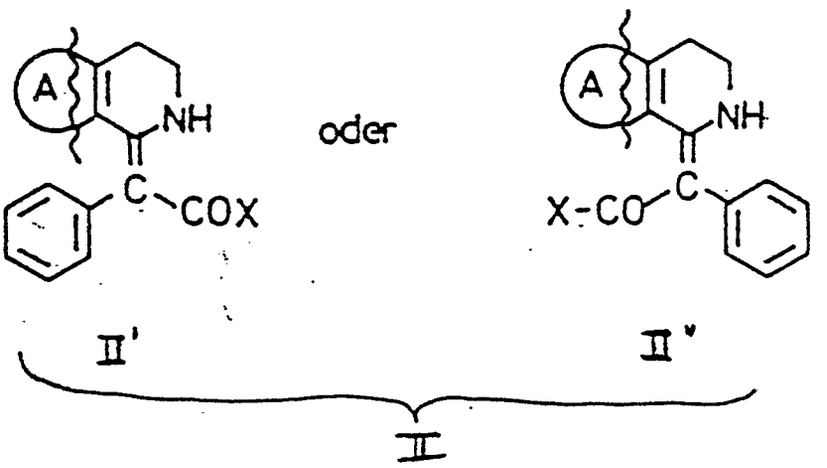
Ansprüche

1) Verwendung von carbocyclisch und heterocyclisch anellierten Dihydropyridinen der Formel

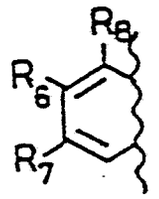


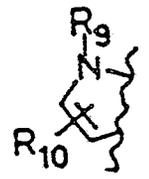
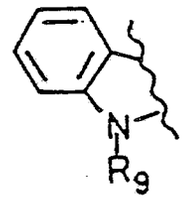
I

sowie deren tautomere Formen der Formel



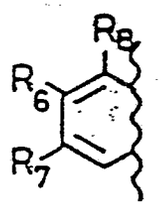
in der X für OR_1; NHR_2; NR_3R_4
und
R_1 für Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl; C_1-C_4-Alkoxyalkyl
R_2 für Wasserstoff; C_3-C_6-Alkenyl; C_3-C_6-Alkinyl; C_3-C_6-Cycloalkyl; C_3-C_6-Cycloalkenyl; geradkettiges oder verzweigtes C_1-C_6-Alkyl, welches gewünschtenfalls ein-oder mehrfach mit den nachstehend genannten Substituenten der Gruppen a) bis c), die gleich oder verschieden sein können, substituiert ist:
a) Halogen; Cyano; Hydroxy; Mercapto; C_1-C_4-Alkoxy; C_1-C_4-Alkylthio; Amino; Mono-C_1-C_4-Alkylamino; Di-C_1-C_4-Alkylamino (wobei die Alkylradikale gleich oder verschieden sein können)
b) Phenyl; gewünschtenfalls ein-oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert durch die Gruppen Halogen, C_1-C_4-Alkoxy, Hydroxy, Mercapto, C_1-C_4-Alkylthio, C_1-C_4-Alkyl, Amino, Mono-C_1-C_4-Alkylamino, Di-C_1-C_4-Alkylamino (wobei die Alkylreste gleich oder verschieden sein können), C_2-C_3-Acylamino, C_2-C_3-Acyloxy sowie die vicinal an das Phenylsystem gebundene Gruppe $-O-(CH_2)_n-O$ (mit n = 1 oder 2)
c) ein 5-oder 6-gliedriger gesättigter oder ganz oder teilweise ungesättigter monocyclischer Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Gruppe N, O, S; sowie als bicylischer Heterocyclus Indol (wobei die zuvor genannen Heterocyclen ein-oder mehrfach durch C_1-C_4-Alkyl substituiert sein können, C_3-C_6-Cycloalkyl; C_5-oder C_6-Cycloalkenyl; C_2-C_3-Acyl; C_1-C_4-Alkylsulfonyl; oder Phenyl (welches seinerseits bis zu dreifach wie unter b) beschrieben substituiert sein kann).
R_3 und R_4 unabhängig voneinander für C_1-C_4-Alkyl, welches gewünschtenfalls phenylsubstituiert sein kann, wobei der Phenylsubstituent seinerseits wie vorstehend unter b) substituiert sein kann.
oder
R_3 und R_4 zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind,für einen ganz-oder teilweise gesättigten heterocyclischen 5-oder 6-Ring (der außerdem noch bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O, S enthalten kann) bilden, wobei der so erhaltene Heterocyclus durch C_1-C_4-Alkyl, Hydroxy, oder $(CH_2)_p-R_5$ (mit p = 0 oder 1) substituiert sein kann;
und
R_5 für ein Phenylradikal, welches gewünschtenfalls wie vorstehend unter b) substituiert ist, steht;
A steht für die anellierten Ringsysteme

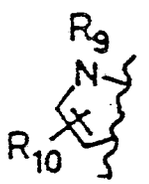
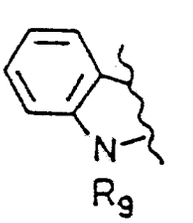


in denen
R_8 für Wasserstoff; C_1-C_4-Alkyl; oder C_1-C_4-Alkoxy
R_6 und R_7 die gleich oder verschieden sein können für Wasserstoff; Hydroxy; C_1-C_4-Alkyl; C_1-C_4-Alkoxy; Amino; Methansulfonylamino
oder
R_6 und R_7 gemeinsam für $-O-(CH_2)_n-O-$(mit n = 1,2)
R_9 für Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl
R_{10} für Wasserstoff; oder 2-Phenyl-2-ethoxycarbonylacetyl;
steht sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren, Basen oder Komplexbildnern zur Herstellung von Mitteln zur Cardioprotektion.

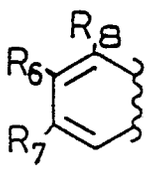
2) Verwendung von carbocylisch und heterocyclisch anellierten Dihydropyridinen der Formel I bzw. II nach Anspruch 1,
in der X für OR_1 NHR_2; NR_3R_4
R_1 für Methyl oder Ethyl
R_2 für Wasserstoff; geradkettiges oder verzweigtes unsubstituiertes C_1-C_5-Alkyl; Allyl; Propargyl; C_3-C_6-Cycloalkyl; 3-Chlorphenyl; 2-Methyl-3-chlorphenyl; oder C_1-C_3-Alkyl, welches einfach mit einem der in nachstehend genannten Substituenten der Gruppen d) bis f) substituiert ist;
d) Cyano, Hydroxy, Methoxy, Dimethylamino
e) Phenyl, 3,4-Methylendioxyphenyl, 2,4-Dimethoxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 2-Methoxyphenyl, 3-Methoxy-4-hydroxyphenyl, 3,4,5-Trimethoxyphenyl, 3-Hydroxy-4-methoxyphenyl,
f) Morpholino, Pyridin-2-yl, Indol-3-yl, Furan-2-yl, Thiophen-2-yl, Pyridin-3-yl, Pyridin-4-yl
R_3 und R_4 unabhängig voneinander für Methyl; Ethyl; 3-Cyanopropyl; Benzyl; oder 3,4,5-Trimethoxyphenethyl stehen oder
R_3 und R_4 zusammen mit dem Stickstoffatom an welches sie gebunden sind für Morpholin; Thiomorpholin; Pyrrolidin; Piperazin; 4-Methylpiperazin; 4-Benzylpiperazin; oder 4-(2-Methoxyphenyl)piperazin stehen;
und
A für die anellierten Ringsysteme



in denen
R_8 für Wasserstoff; oder Methoxy
R_6 für Methoxy; Hydroxy; Amino; oder Methansulfonylamino
R_7 für Wasserstoff; Methoxy; oder Hydroxy;
R_9 für Methyl;
R_{10} für 2-Phenyl-2-ethoxycarbonylacetyl
steht.

3) Verwendung einer Verbindung der Formel I bzw. II nach Anspruch 1 oder 2, worin A der Rest



ist.

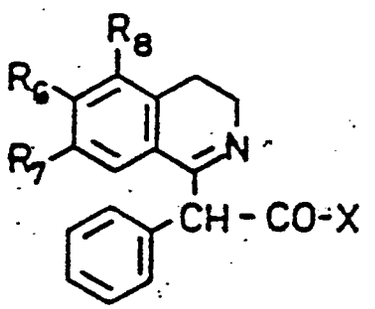
4) Verwendung einer Verbindung der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin R_8 Wasserstoff ist und R_6 und R_7 unabhängig voneinander Hydroxy oder Methoxy oder gemeinsam -O-CH_2-O- sind.

5) Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin X -NHR_2 oder -NR_3R_4 ist.

6) Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 5, worin X-NHR_2 ist, worin R_2 C_1-C_6-alkyl ist.

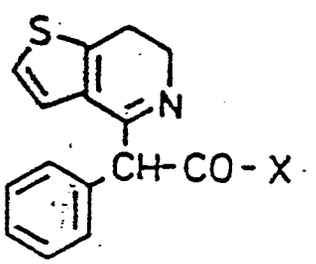
7) Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 6, worin R_2 C_1-C_4-Alkyl ist, das unsubstituiert ist oder durch Hydroxy, Phenyl (das durch Hydroxy, Methoxy oder -O-CH_2-O-substituiert sein kann) oder Morpholino substituiert ist.

8) Dihydroisochinoline der Formel



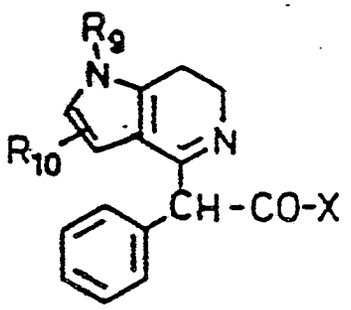
Ia

Dihydro-thieno[3,2-c]pyridine der Formel



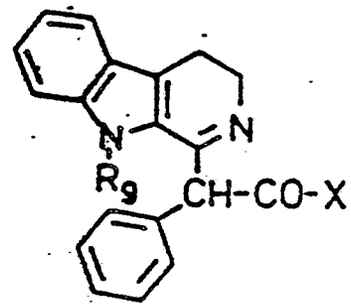
Ib

Dihydro-pyrollo[3,2-c]pyridine der Formel



Ic

und Dihydro-pyrido[3,4-b]indole der Formel



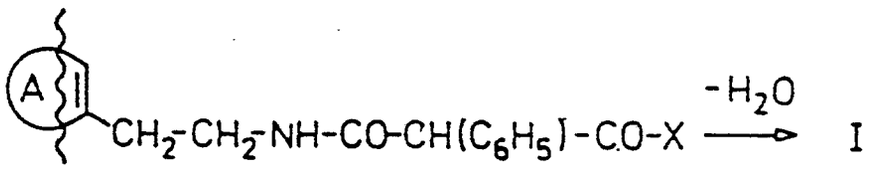
Id

sowie deren tautomere Formen die dazu E/Z-isomeren Formen und deren enatiomere Formen
in der X für OR_1; NHR_2; NR_3R_4
und
R_1 für Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl; C_1-C_4-Alkoxyalkyl;
R_2 für Wasserstoff C_3-C_6-Alkenyl; C_3-C_6-Alkinyl; C_3-C_6-Cycloalkyl; C_3-C_6-Cycloalkenyl; geradkettiges oder verzweigtes C_1-C_6-Alkyl, welches gewünschtenfalls ein-oder mehrfach mit den nachstehend genannten Substituenten der Gruppen a) bis c) die gleich oder verschieden sein können, substituiert ist:
a) Halogen; Cyano; Hydroxy; Mercapto; C_1-C_4-Alkoxy; C_1-C_4-Alkylthio; Amino; Mono-C_1-C_4-Alkylamino; Di-C_1-C_4-Alkylamino (wobei die Alkylradikale gleich oder verschieden sein können)
b) Phenyl; gewünschtenfalls ein-oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert durch die Gruppen Halogen, C_1-C_4-Alkoxy, Hydroxy, Mercapto, C_1-C_4-Alkylthio, C_1-C_4-Alkyl, Amino, Mono-C_1-C_4-Alkylamino, Di-C_1-C_4-Alkylamino (wobei die Alkylreste gleich oder verschieden sein können), C_2-C_3-Acylamino, C_2-C_3-Acyloxy sowie die vicinal an das Phenylsystem gebundene Gruppe $-O-(CH_2)_n-O$ (mit n = 1 oder 2)
c) ein 5-oder 6-gliedriger gesättigter oder ganz oder teilweise ungesättigter monocyclischer Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Gruppe N, O, S; sowie als bicylischer Heterocyclus Indol (wobei die zuvor genannen Heterocyclen ein-oder mehrfach durch C_1-C_4-Alkyl; C_3-C_6-Cycloalkyl; C_5-oder C_6-Cycloalkenyl; C_2-C_3-Acyl; C_1-C_4-Alkylsulfonyl; oder Phenyl (welches seinerseits bis zu dreifach wie unter b) beschrieben substituiert sein kann) substituiert sein können;
R_3 und R_4 unabhängig voneinander für C_1-C_4-Alkyl, welches gewünschtenfalls phenylsubstituiert sein kann, wobei der Phenylsubstituent seinerseits wie vorstehend unter b) substituiert sein kann;
oder
R_3 und R_4 zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind für einen ganz-oder teilweise gesättigten heterocyclischen 5-oder 6-Ring (der außerdem noch bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O, S enthalten kann) bilden, wobei der so erhaltene Heterocyclus durch C_1-C_4-Alkyl, Hydroxy, oder $(CH_2)_p-R_5$ (mit p = 0,1) substituiert sein kann;
und
R_5 für ein Phenylradikal, welches gewünschtenfalls wie vorstehend unter b) substituiert ist, steht;
R_8 für Wasserstoff; C_1-C_4-Alkyl; oder C_1-C_4-Alkoxy
R_6 und R_7 die gleich oder verschieden sein können für Wasserstoff; Hydroxy; C_1-C_4-Alkyl; C_1-C_4-Alkoxy; Amino; Methansulfonylamino
oder
R_6 und R_7 gemeinsam für $-O-(CH_2)_n-O-$(mit n = 1 oder 2)
R_9 für Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl
R_{10} für Wasserstoff; oder 2-Phenyl-2-ethoxycarbonylacetyl;
steht, mit der Maßgabe daß Verbindungen der Formel Ia nicht mit umfaßt sind, wenn

R_6 und R_7 für OCH_3,R_8 für Wasserstoff und
i) R_2 für Indol-3-ylethyl; Morpholin; Pyridin-3-yl; 2-Methyl-4-methoxyphenethyl; 4-Methoxyphenethyl; Phenethyl; Cyclohexyl; 3,4-Methylendioxyphenyl; n-Propyl; n-Butyl; Allyl; Propargyl; Methyl; Ethyl; 2-Hydroxyethyl; 2-Methoxyethyl; 3-Methoxypropyl; 2-Methylpropyl; 3-Dimethylaminopropyl; 2-Methoxyphenethyl; 3,4-Dimethoxyphenethyl; 2-(Morpholin-4-yl)-ethyl; Furan-3-ylmethyl; Cyclopropyl; Isopropyl; tert-Butyl; n-Pentyl; 1-Methylpropyl; 3-Methylbutyl; 2-Hydroxypropyl; 2-Dimethylaminoethyl; 2-(Pyridin-2-yl)ethyl; 2,4-Dimethoxyphenethyl steht;
oder
ii) R_3 und R_4 zusammen mit dem Stickstoffatom an welches sie gebunden sind für Diethylamino; Dimethylamino; Pyrrolidin; 4-Methylpiperazin; 4-Benzylpiperazin; Thiomorpholin; 4-(2-Methoxylphenyl)-piperazin oder Di-(3,4,5-Trimethoxyphenethyl)-amino; stehen;
oder
wenn R_6 für Methoxy und R_7 für OH und R_8 für Wasserstoff steht und
i) R_2 für Pyridin-3-yl; Phenethyl; n-Butyl; Allyl; 2-Methylpropyl; 2-(4-Morpholinyl)ethyl; 2-(2-Pyridinyl)-ethyl; 3-Chlorphenyl; 4-Hydroxy-3-methoxyphenethyl; Isopropyl; n-Pentyl; 3-Chlor-2-methylphenyl; oder Pyridin-2-yl steht
oder
ii) R_3 und R_4 zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind für Morpholin; oder N-Benzyl-N-2-cyanoethyl stehen
oder
wenn R_6 für Hydroxy, R_7für Methoxy und R_8 für Wasserstoff steht
i) R_3 und R_4 für Ethyl stehen
oder
wenn R_6, R_7 und R_8 für Methoxy stehen
i) R_2 für Benzyl; 2,3,4-Trimethoxyphenethyl; oder Pyridinyl-4 steht
oder
ii) R_3 und R_4 gemeinsam mit dem Stickstoffatom an welche sie gebunden sind für Methylethylamin steht
oder
wenn R_6 und R_7 gemeinsam für -O-CH_2-O-und R_8 für H steht
i) R_2 für 2-(Morpholin-4-yl)ethyl; 2-(3-Isochinolinyl)ethyl; oder 2-(3,4-Methylendioxyphenyl)ethyl steht
ii) R_3 und R_4 zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind für Morpholin; oder Pyrrolidin stehen
oder
wenn R_6 für Methoxy, R_7 und R_8 für H steht
i) R_2 für Benzyl; 3-Methoxy-phenethyl; Methyl, oder Ethyl steht
oder
ii) R_3 für Methyl und R_4 für Ethyl stehen.

9) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ia bis Id und deren tautomere Formen nach Anspruch 8

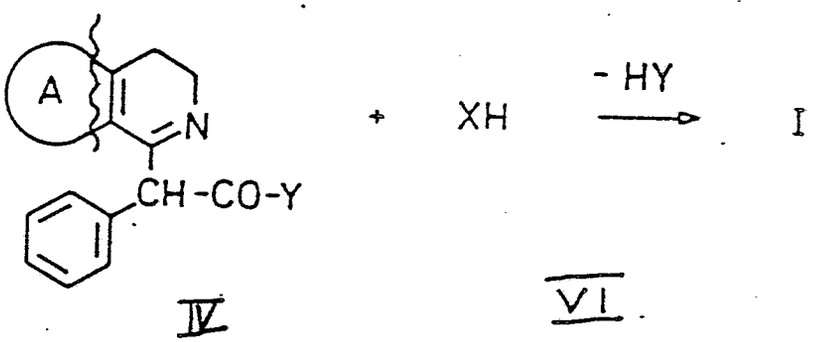
a) durch Cyclisierung eines Phenylmalonsäureamids der allgemeinen Formel III



III

in Gegenwart eines Kondensationsmittels
oder

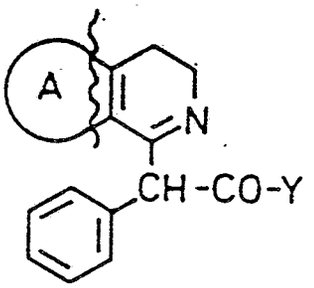
b) ausgehend von Carbonsäuren oder Carbonsäurehalogeniden der Formel IV, in der A wie zuvor definiert ist und Y für OH oder Halogen steht, durch Umsetzung mit Alkoholen bzw. Aminen der Allgemeinen Formel VI, in der X wie zuvor definiert ist.



IV VI

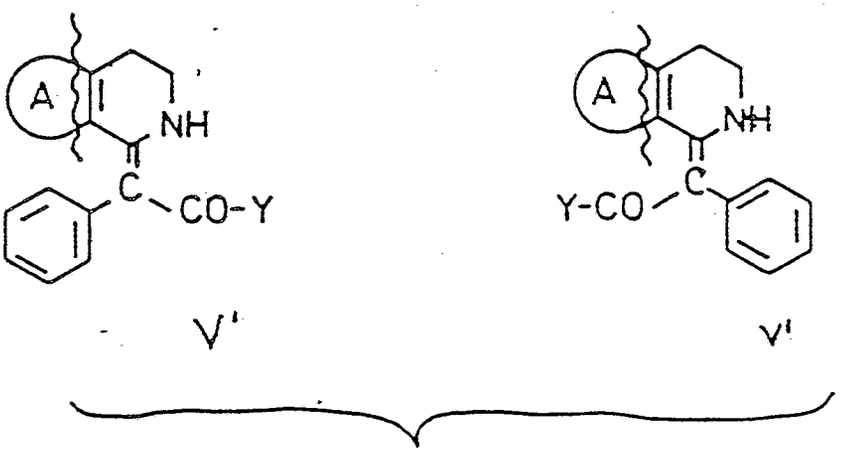
in Gegenwart eines geeigneten Kondensationmittels.

10) Dihydropyridinylessigsäuren der Formel



IV

sowie die dazu tautomeren Formen

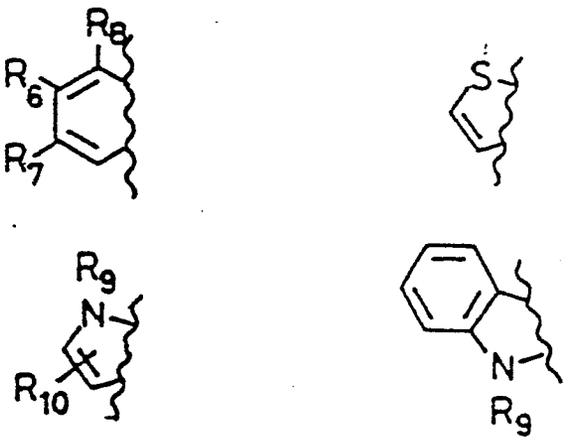


V' V'

V

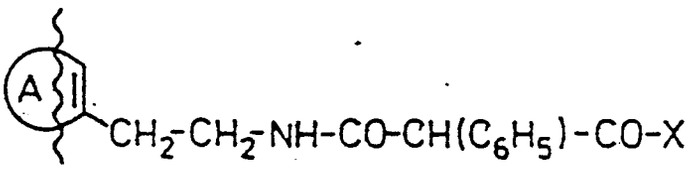
in der Y für OH oder Halogen, vorzugsweise für Fluor, Chlor oder Brom und

A für die anellierten Ringsysteme



in denen
R_8 für Wasserstoff; C_1-C_4-Alkyl; oder C_1-C_4-Alkoxy
R_6 und R_7 die gleich oder verschieden sein können für Wasserstoff; Hydroxy; C_1-C_4-Alkyl; C_1-C_4-Alkoxy; Amino; Methansulfonylamino
oder
R_6 und R_7 gemeinsam für $-O-(CH_2)_n-O-$(mit n = 1,2)
R_9 für Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl
R_{10} für Wasserstoff; oder 2-Phenyl-2-ethoxycarbonylacetyl
steht, sowie deren Salze mit Säuren und Basen.

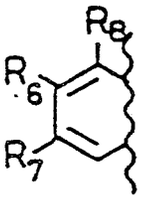
11) Phenylmalonsäuren der Formel III,

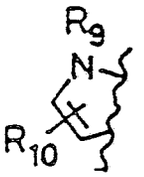
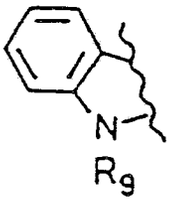


III

in der X für OR_1; NHR_2; NR_3R_4
und
R_1 für Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl; C_1-C_4-Alkoxyalkyl;
R_2 für Wasserstoff; C_3-C_6-Alkenyl; C_3-C_6-Alkinyl; C_3-C_6-Cycloalkyl; C_3-C_6-Cycloalkenyl; geradkettiges oder verzweigtes C_1-C_6-Alkyl, welches gewünschtenfalls ein-oder mehrfach mit den nachstehend genannten Substituenten der Gruppen a) bis c), die gleich oder verschieden sein können, substituiert ist:
a) Halogen; Cyano; Hydroxy; Mercapto; C_1-C_4-Alkoxy; C_1-C_4-Alkylthio; Amino; Mono-C_1-C_4-Alkylamino; Di-C_1-C_4-Alkylamino (wobei die Alkylradikale gleich oder verschieden sein können)
b) Phenyl; gewünschtenfalls ein-oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert durch die Gruppen Halogen, C_1-C_4-Alkoxy, Hydroxy, Mercapto, C_1-C_4-Alkylthio, C_1-C_4-Alkylthio, C_1-C_4-Alkyl, Amino, Mono-C_1-C_4-Alkylamino, Di-C_1-C_4-Alkylamino (wobei die Alkylreste gleich oder verschieden sein können), C_2-C_3-Acylamino, C_2-C_3-Acyloxy sowie die vicinal an das Phenylsystem gebundene Gruppe $-O-(CH_2)_n-O$ (mit n = 1 oder 2)
c) ein 5-oder 6-gliedriger gesättigter oder ganz oder teilweise ungesättigter monocyclischer Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Gruppe N, O, S; sowie als bicylischer Heterocyclus Indol (wobei die zuvor genannen Heterocyclen ein-oder mehrfach durch C_1-C_4-Alkyl substituiert sein können C_3-C_6-Cycloalkyl; C_5-oder C_6-Cycloalkenyl; C_2-C_3-Acyl; C_1-C_4-Alkylsulfonyl; oder Phenyl (welches seinerseits bis zu dreifach wie unter b) beschrieben substituiert sein kann).
R_3 und R_4 unabhängig voneinander für C_1-C_4-Alkyl, welches gewünschtenfalls phenylsubstituiert sein kann, wobei der Phenylsubstituent seinerseits wie vorstehend unter b) substituiert sein kann;
oder
R_3 und R_4 zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind für einen ganz-oder teilweise gesättigten heterocyclischen 5-oder 6-Ring (der außerdem noch bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O, S enthalten kann) bilden, wobei der so erhaltene Heterocyclus durch C_1-C_4-Alkyl, Hydroxy, oder $(CH_2)_p-R_5$ (mit p = 0 oder 1), substituiert sein kann;

und
R_5 für ein Phenylradikal, welches gewünschtenfalls wie vorstehend unter b) substituiert ist, steht;
A steht für die anellierten Ringsysteme



in denen
R_8 für Wasserstoff; C_1-C_4-Alkyl; oder C_1-C_4-Alkoxy
R_6 und R_7 die gleich oder verschieden sein können für Wasserstoff; Hydroxy; C_1-C_4-Alkyl; C_1-C_4-Alkoxy; Amino; Methansulfonylamino
oder
R_6 und R_7 gemeinsam für $-O-(CH_2)_n-O-$(mit n = 1,2)
R_9 für Wasserstoff; C_1-C_4-Alkyl
R_{10} für Wasserstoff; oder 2-Phenyl-2-ethoxycarbonylacetyl;
steht, mit der Maßgabe daß die Kombination $R_6 = R_7 = OCH_3$, $R_8 = H$, $X = NH\text{-}CH_2CH_3$, $N(CH_2CH_3)_2$; und $R_6 = OCH_3$, $R_7 = R_8 = H$, $H = N(CH_3)_2$ nicht mit umfaßt sind.

Europäisches Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 87109110.4

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE

Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.4)
D,A	EP - A2/A3 - 0 037 934 (BOEHRINGER) * Zusammenfassung; Ansprüche 1,5,7 * --	1,8-11	C 07 D 217/18 C 07 D 491/056 C 07 D 471/04 C 07 D 495/04 C 07 D 295/18 A 61 K 31/47 A 61 K 31/395
A	EP - A1 - 0 101 574 (BASF) Ansprüche 1,10 * --	1,8	
A	EP - B1 - 0 003 920 (OMNIUM) * Ansprüche 1,6 * ----	1,8	

RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.4)
C 07 D 217/00
C 07 D 491/00
C 07 D 471/00
C 07 D 495/00
C 07 D 295/00
C 07 D 401/00
C 07 D 405/00
C 07 D 409/00
A 61 K 31/00

Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.

Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer
WIEN	02-10-1987	HOCHHAUSER

KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN

X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet
Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie
A : technologischer Hintergrund
O : nichtschriftliche Offenbarung
P : Zwischenliteratur
T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze

E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
D : in der Anmeldung angeführtes Dokument
L : aus andern Gründen angeführtes Dokument

& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument